

综述

线粒体 Lon 蛋白酶及其相关疾病的研究进展

杨硕瑶^{1,2}, 戚紫怡³, 向 军⁴

1. 上海交通大学仁济临床医学院, 上海 200127; 2. 上海 - 渥太华联合医学院, 上海 200127; 3. 上海交通大学瑞金临床医学院, 上海 200025; 4. 上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤整形科, 上海 200025

[摘要] Lon 蛋白酶 (Lon protease, LON) 是一种依赖 ATP 的高度保守的丝氨酸蛋白酶, 负责分解并清除异常蛋白质。作为细胞内环境稳定的重要执行者, LON 可与蛋白酶体一同降解折叠错误及损伤蛋白质, 保证体内蛋白质的高质量, 尤其在线粒体功能的维护方面发挥了较大作用。同时, LON 的正常功能对细胞在各种应激下的存活亦具有重要影响。近年来的研究表明, LON 表达水平或活性的异常参与了神经退行性疾病、糖尿病、心肌缺血、脑缺血及肿瘤等多种疾病的发生与发展。该文就 LON 的结构与功能、异常表达与疾病的关系及其活性干预研究进行综述, 以期为临床上相关疾病的诊治提供思路。

[关键词] Lon 蛋白酶; 线粒体; 蛋白质降解

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.05.021 **[中图分类号]** R34 **[文献标志码]** A

Research progress of mitochondrial Lon protease and its related diseases

YANG Shuo-yao^{1,2}, QI Zi-yi³, XIANG Jun⁴

1. School of Renji Clinical Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; 2. Ottawa-Shanghai Joint School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. School of Ruijin Clinical Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 4. Department of Burns and Plastic Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Lon protease (LON) is a highly conserved ATP-dependent serine protease, which is responsible for the decomposition and elimination of abnormal proteins. As an important executor of intracellular environment stability, LON can degrade misfolded and damaged proteins together with proteasome to ensure the high quality of proteins *in vivo*, especially in the maintenance of mitochondrial function. At the same time, the physiological function of LON also has an important effect on cell survival under various stresses. Recent studies have shown that the abnormal expression or activity of LON is involved in the occurrence and development of many diseases such as neurodegenerative diseases, diabetes mellitus, myocardial ischemia, cerebral ischemia and tumors. This review focuses on the structure and the function of LON, the relationship between abnormal expression and diseases, and the research progress of LON activity intervention, in order to provide ideas for clinical diagnosis and treatment of related diseases.

[Key words] Lon protease; mitochondria; protein degradation

Lon 蛋白酶 (Lon protease, LON) 是一种依赖 ATP 的丝氨酸蛋白酶, 亦是与多种细胞活动相关的 ATPase 蛋白家族成员之一, 具有丝氨酸 - 赖氨酸催化结构, 能够在降解折叠错误及损伤蛋白质、维持细胞内环境及结构的稳定方面发挥重要作用。20 世纪 80 年代细菌及酵母菌中的 LON 被发现, 而后人类 LON 的基因和蛋白质结构也于 1993 年被揭示^[1]。随着对 LON 结构与功能的深入了解发现, LON 在退行性疾病、衰老及机体缺血缺氧进程中均存在异常表达, 而通过酶抑制剂、基因调控等可对

LON 进行定向干预, 从而延长患者寿命以及提高其生活质量。本文就 LON 及其与疾病关系的研究进展进行综述。

1 LON 的结构及存在部位

LON 在细菌、酵母菌及哺乳动物体内均存在同源蛋白质, 进化过程中高度保守, 具有显著的进化保护作用。细菌 LON 也称蛋白酶 La, 酵母 LON 也称 Pim-1^[2]。目前, 已知的人类 LON 有 2 种, 即线粒体 LON (LONP1) 和过

[基金项目] 上海交通大学医学院第 11 期大学生创新训练计划项目 (1117085)。

[作者简介] 杨硕瑶 (1998—), 女, 本科生; 电子信箱: shuoyao.yang@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 向 军, 电子信箱: 13801789791@163.com。

[Funding Information] The 11th Undergraduate Training Program for Innovation of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (1117085).

[Corresponding Author] XIANG Jun, E-mail: 13801789791@163.com.



氧化物酶体 LON (LONP2), 其中相关研究多聚焦于前者。LONP1 由核基因 *LONP1* 编码而成, 该基因位于 19 号染色体 p13.2。翻译出来的 LONP1 的 N 端带有线粒体靶向序列 (mitochondrial targeting sequence, MTS), 可引导其进入线粒体, 而后 MTS 被剪切形成成熟的 LONP1。LONP1 由 956 个氨基酸组成, 相对分子质量约 100 000; 从 N 端到 C 端共包括 3 个功能区, 依次为底物识别区、ATP 酶区和蛋白水解区。研究^[3]发现, 90% 的 LONP1 以可溶形式存在于线粒体基质中, 10% 则存在于线粒体内膜。LONP1 常以六聚体的形式存在, 形成中空的环状结构, 能够特异性地将底物包裹, 催化蛋白质水解, 而当以单体形式存在时则无蛋白酶活性^[4]。LONP1 广泛存在于各种细胞, 在肝脏、脑、心脏、骨骼肌和胎盘组织中高度表达, 而在肾脏、肺、胰腺和免疫器官也有一定的表达^[2]。与 LONP1 相似, LONP2 由 852 个氨基酸组成, 相对分子质量约 95 000。LONP2 的基因位于 16 号染色体, 经翻译后可通过其 C 端的过氧化物酶体定位信号 (peroxisomal targeting signal 1, PTS1) 靶向过氧化物酶体基质, 且该蛋白酶同样含有 3 个功能区^[5]。LONP2 在人的胰腺、肾脏和肝脏组织中高表达。与 LONP1 不同, LONP2 的保守性相对有限^[6]。

2 Lon 的功能

在细胞的新陈代谢中, 蛋白质的合成和降解是一个动态平衡的过程, 即不断有新的蛋白质合成, 同时又有结构受损或功能丧失的蛋白质被清除, 从而维持内环境的稳定。在胞质及胞核中, 承担蛋白质的降解以及回收利用的主要执行者是泛素-蛋白酶体系统。而在线粒体中, 承担此功能的就是 LON。有文献^[4]表明 LONP1 在线粒体中发挥了重要的“清道夫”功能, 其可选择性地降解异常蛋白质, 如折叠错误、突变的蛋白质, 以及某些寿命短暂的调控蛋白质, 对维持线粒体及细胞的功能具有重要意义。同样, LONP2 在过氧化物酶体中也承载了相似的功能^[5]。

线粒体是细胞重要的“能量工厂”, 同时还参与细胞的信息传递、分化及凋亡等过程, 并可调控细胞生长及细胞周期。LONP1 作为线粒体内的“多面手”, 是线粒体代谢和自由基损伤反应的主要调节因子, 包括蛋白质的质量控制和线粒体功能的维护。目前 LONP1 在细胞内的功能尚未被详尽阐释, 但已知其至少存在 3 种不同的作用, 具体介绍如下。

2.1 蛋白酶功能

越来越多的研究^[7]发现, 作为水解受损蛋白质的蛋白

酶和特定的线粒体酶, LONP1 的作用底物较为广泛, 包括特异和非特异 2 种。其中, 特异底物包括乌头酸酶、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)、类固醇合成急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, StAR)、细胞色素 c 氧化酶 4 亚型 1 (cytochrome c oxidase 4 isoform 1, CcO4-1)、胱硫醚 β 合酶、谷氨酰胺酶 C、氨甲酰基转移酶 (ornithine transcarbamylase, OTC) 等。乌头酸酶是催化柠檬酸和异柠檬酸相互转化的酶, 在三羧酸循环中具有重要作用, 常作为氧化应激的标志物。TFAM 能够直接调控哺乳动物的线粒体 DNA 拷贝数, 而 LONP1 可通过控制 TFAM 的降解来实现对 DNA 拷贝数的调控。StAR 是肾上腺皮质和性腺中类固醇激素产生所需的激素生成急性调节蛋白, 可介导胆固醇进入线粒体内膜, 从而在线粒体内膜转化为类固醇^[8]。LON 参与 StAR 水解, 后者可通过作用于核呼吸因子 2 (nuclear respiratory factor 2, NRF-2) 通路刺激其转录, 形成一个调控环^[9]。CcO 是细胞呼吸电子传递链末端的酶, 具有质子泵的作用, 可将 H^+ 由基质抽提到膜间隙, 同时还可通过血红素中铁原子的氧化还原变化, 把电子传递给氧形成水, 在 ATP 的产生过程中具有重要作用。此外, CcO 也参与了机体的氧化应激过程^[10]。在非耐药肿瘤细胞中 CcO4-1 的水平有所降低, 在耐药肿瘤细胞中 CcO 的活性明显增强, 而在帕金森病等神经退行性疾病中 CcO 活性是下调的^[11]。因此, LONP1 通过水解调控上述蛋白, 对生命过程产生重要影响。

2.2 线粒体 DNA 的结合蛋白

LONP1 能够结合线粒体 DNA 中重要蛋白质基因的启动子序列, 如线粒体酶、解旋酶、TFBM、TFAM 等, 影响这些蛋白的表达水平, 间接参与调节线粒体 DNA 复制和有丝分裂。

2.3 蛋白伴侣

采用免疫共沉淀技术对 LONP1 进行研究发现, 其可与 76 种不同的线粒体蛋白结合, 如热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60)、肌球蛋白 9/10、葡萄糖调节蛋白 78、原钙黏蛋白 18 等^[12]。其中, LONP1 可通过与 Hsp60 相互作用来维持 HSP60 的稳定, 参与细胞应激反应, 从而在恶劣环境下保护细胞。

3 LON 的表达和调控

诸多转录因子可能参与了 LON 基因的表达调控。

LONP1 的一个启动子区是 -623/+1, 包含 1 个 NRF-2 结合位点, 且 NRF-2 是活性氧反应因子, 可通过调控 *LONP1* 的表达促进线粒体 DNA 的复制和转录^[13]。另一个非常重要的启动子区是 -2023/-1230, 包含核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 结合位点, 该位点的存在进一步证明了 *LONP1* 能够参与细胞应激及肿瘤形成过程。低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 也能显著诱导 *LONP1* 的表达, 已发现 *LONP1* 启动子包含 5 个潜在 HIF-1 结合位点。染色质免疫共沉淀 (chromatin immunoprecipitation, ChIP) 实验证实 HIF-1 α 和 HIF-2 α 均可与 *LONP1* 相结合^[14]。表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 是参与肿瘤转化的主要因子之一, 而线粒体稳态的破坏则是肿瘤的重要特征。研究^[15]发现, EGF 能够对 *LONP1* 的表达进行调控, 该过程由 2 个重要的致癌途径介导, 即胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 途径和磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 途径。此外, *LONP1* 的表达也受到翻译后的多种调控。定位在线粒体的去乙酰化酶 3 (sirtuin 3, SIRT3) 可介导 *LONP1* 去乙酰化, 而沉默 *SIRT3* 可导致 LON 水平及其乙酰化水平均有所升高, 但并不会影响 mRNA 的表达水平^[16]。

4 LON 的异常表达与相关疾病

4.1 LON 基因突变

LONP1 基因突变导致其蛋白与 ATP 结合发生异常, 从而不能有效利用 ATP。临床研究^[17]发现, *LONP1* 突变可直接导致人脑、眼、牙、耳、骨 (足) 异常, 简称 CODAS 综合征 (cerebral, ocular, dental, auricular and skeletal anomalies syndrome)。CODAS 综合征是一种罕见的先天性疾病, 表现为多系统发育异常, 其临床特征多样, 包括典型线粒体遗传病的症状如智力障碍、残疾、身材矮小、听力丧失、视力下降、肌张力低下、上睑下垂和运动迟缓等, 也包括 CODAS 综合征特有的骨骼和牙齿异常等症状。CODAS 综合征的发现为 *LONP1* 功能丧失而危害机体健康提供了证据。在针对小鼠的一项研究^[18]发现, *Lonp1*^{-/-} 小鼠在胚胎期即发生死亡; 而 *Lonp1*^{+/-} 小鼠则发育正常, 但其组织中 *LONP1* 的 mRNA 和蛋白质水平下降了一半。因此该研究进一步证实, *LONP1* 是机体生存所必需的。

4.2 LON 表达下调

多项研究表明, LON 表达下调与衰老密切相关。Hoshino 等^[19]针对老年大鼠、年轻大鼠肌组织中 LON 表

达水平进行研究发现前者为后者的 25%; 虽然随年龄的增加, 锻炼和热量摄入限制会抑制 LON 表达下降, 但老年大鼠 Lon 的可诱导性则出现了大幅度降低或完全丧失。同时, 该研究还发现在不同组织中 LON 表达水平随年龄的变化存在一定差异, 即老年大鼠肝脏中 LON 表达水平无明显变化、LON 活性降低到 40%, 而老年大鼠心脏中其蛋白水平是年轻大鼠的 5 倍、总活性保持不变, 推测 LON 表达水平的增加是单位质量酶活性下降的补偿。因此, 该研究证实衰老过程中机体将伴随 LON 功能不足。一般认为, 急性应激原如热休克、血清饥饿、氧化应激等可导致 *LONP1* 在较长时间内表达上调, 并伴随异常蛋白清除增加及细胞生存率升高^[20]。然而, 慢性和严重的应激状态如广泛的缺氧或长期的氧化应激可导致 *LONP1* 表达下调, 在老化的细胞中均出现 *LONP1* 下调的情况。针对柄孢霉 (*Podospora anserina*) LON 的研究发现, 该酶表达上调可延长柄孢霉的寿命, 而对其呼吸、生长、繁殖等均无不利影响, 同时可增加 ATP 依赖性蛋白酶活性, 产生低水平的氧化蛋白、糖化蛋白及 H₂O₂^[21]。因此, 未来或可通过维持 LON 的活性、诱导异常蛋白的清除来延缓衰老、延长寿命以及提高老年生活质量。

LONP1 的下调还参与了一系列神经退行性疾病如帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症等的发生与发展。由于 *LONP1* 表达的下调, 使得异常蛋白质的降解受阻而出现堆积, 导致线粒体功能紊乱、结构丧失, 继而诱发凋亡^[22]。如在早发性常染色体隐性帕金森病中, 编码 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) 的 *PARK6* 基因可发生突变; 然而在健康细胞中 PINK1 能够被快速降解。由于 *LONP1* 表达的下降使得 PINK1 在线粒体基质中大量堆积, 继而诱发线粒体自噬, 导致帕金森病的发生。除神经退行性疾病外, 精神障碍性疾病如焦虑和抑郁的发生也被认为与氧化应激引起炎症以及相应的毒性蛋白的清除能力下降有关^[23]。

LONP1 水平还与 2 型糖尿病的胰岛素抵抗及肝脏糖异生功能异常有关。研究^[2]显示, *LONP1* 表达下调会导致胰岛素信号传导受损、葡萄糖异生酶水平升高, 而其过表达则会降低胰岛素抵抗, 缓解 2 型糖尿病。

4.3 LON 表达上调

在一些线粒体相关疾病如遗传性共济失调 (hereditary ataxia, HA)、肌阵挛癫痫伴破碎红纤维 (myoclonic epilepsy and ragged-red fibers, MERRF) 综合征中, 常伴有 LON 表达上调或活性增强^[2]。目前, 在上述疾病中, *LONP1* 功能的变化在疾病中的作用尚未被阐明。

在脑缺血与心肌缺血疾病的发展过程中, 由于机体缺血、缺氧, LONP1 的表达则有所增加^[9]。在心肌缺血-再灌注损伤下, CcO4-1 的降解逐渐增加。CcO4-1 功能的受损可诱导产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 继而发生线粒体功能障碍诱导心肌细胞凋亡^[24]。因此, 有望通过抑制 LONP1 的表达改善由缺氧诱导的心肌损伤。在缺血性脑卒中大鼠模型 (大脑中动脉闭塞) 中, 脑缺氧/缺血可引起严重的内质网应激, 而 LON 的 mRNA 和蛋白质水平则出现上调, 也证实了 LON 参与内质网应激反应这一过程^[25]。

目前有较多资料显示, 肿瘤的发生、发展及转移与 LONP1 的长期表达上调密切相关。在多种肿瘤如淋巴瘤、肝细胞癌中, 与非癌组织相比, 癌组织具有更高水平的 LONP1 表达和活性; 且在宫颈癌组织中 LONP1 的表达比健康宫颈组织高出 2 倍^[26]。敲除 *LONP1* 则能够抑制肿瘤细胞的增殖、降低细胞呼吸, 限制肿瘤的发生与发展。同样地, 在结肠癌中沉默 *LONP1* 可降低线粒体 DNA 和氧化磷酸化复合物水平, 改变线粒体蛋白组的表达, 从而抑制线粒体功能, 促进细胞死亡^[27]。

总之, LONP1 的表达异常可破坏细胞内环境的稳定, 是多种慢性疾病的潜在致病因素。

5 LON 的干预

基于 LON 与疾病、衰老的发生密切相关, 以及蛋白酶体抑制剂在临床的应用, 科学家们逐渐对 LON 的干预药物的研发产生了兴趣。在蛋白酶体抑制剂中, MG132、MG262 能够抑制 LON 活性, 且两者对 LON 的抑制效率是对 20S 蛋白酶体的 2 000 倍^[28]。香豆素衍生物是首个

被报道的具有潜在利用价值的非多肽小分子 LON 抑制剂, 且未发现其有抑制其他蛋白酶 (如蛋白酶体) 的能力, 其可能穿过血脑屏障在大脑中发挥作用, 有望成为治疗中枢神经系统恶性肿瘤的药物^[29]。CDDO (2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9-dien-28-oic acid) 及其衍生物可通过抑制 LON 水解活性促进 B 淋巴细胞凋亡。在恶性淋巴瘤细胞中, LON 表达水平显著升高, 而 LON 表达下调则会导致淋巴瘤细胞死亡, 进一步证明了线粒体 LON 可能成为新的抗癌药物靶点^[27]。Obtusilactone A 和 (-)-sesamin 是从肉桂中提取的 2 种化合物, 是强效的 LON 抑制剂, 能够与 LON 活性位点 Ser855 和 Lys898 残基结合而发挥作用。在 LON 表达水平较高的非小细胞肺癌细胞系中, Obtusilactone A 或 (-)-sesamin 可下调 LON 的表达, 从而触发由 caspase-3 介导的细胞凋亡^[30]。虽然在衰老或神经退行性疾病中 LON 的功能不足, 诱导 LON 或将是一个较好的策略, 但目前仅有少量的采用基因手段开展的实验室干预研究, 尚未见相关成熟报道。

6 总结与展望

综上所述, LON 在维护细胞内环境的稳定方面发挥了重要作用, 其异常表达跟多种疾病和衰老密切相关, 因此开发靶向 LON 的临床药物或将是疾病治疗与衰老干预的又一方面。但目前, 有关 LON 如何参与体内的生理过程还有较多未知的地方, 例如 LON 在细胞应激反应中如何精确调控与被调控, 其异常表达所带来的影响将涉及哪些方面。鉴于肿瘤伴随 LON 功能的增强, 而衰老伴随 LON 功能的降低, 在矛盾的两侧我们将如何来精准干预仍有待深入研究。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Pinti M, Gibellini L, Liu YZ, et al. Mitochondrial Lon protease at the crossroads of oxidative stress, ageing and cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(24): 4807-4824.
- [2] Bota DA, Davies KJ. Mitochondrial Lon protease in human disease and aging: including an etiologic classification of Lon-related diseases and disorders[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 100: 188-198.
- [3] Pandey AK, Venkatesh S. Protein quality control at the interface of endoplasmic reticulum and mitochondria by Lon protease[J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(3): 505-507.
- [4] Su SC, Lin CC, Tai HC, et al. Structural basis for the magnesium-dependent activation and hexamerization of the Lon AAA+ protease[J]. Structure, 2016, 24(5): 676-686.
- [5] Pomatto LC, Raynes R, Davies KJ. The peroxisomal Lon protease LonP2 in aging and disease: functions and comparisons with mitochondrial Lon protease LonP1[J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2017, 92(2): 739-753.
- [6] Wu WR, Liu FL, Wu KJ, et al. Lon peptidase 2, peroxisomal (LONP2) contributes to cervical carcinogenesis via oxidative stress[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1310-1320.
- [7] Venkatesh S, Lee J, Singh K, et al. Multitasking in the mitochondrion by the ATP-dependent Lon protease[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(1): 56-66.
- [8] Sung YJ, Kao TY, Kuo CL, et al. Mitochondrial Lon sequesters and stabilizes p53 in the matrix to restrain apoptosis under oxidative stress via its chaperone activity[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 697.
- [9] Sepuri NBV, Angireddy R, Srinivasan S, et al. Mitochondrial LON protease-dependent degradation of cytochrome c oxidase subunits under hypoxia and myocardial ischemia[J]. Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2017, 1858(7): 519-528.
- [10] Zurita Rendón O, Shoubbridge EA. LONP1 is required for maturation of a subset of mitochondrial proteins, and its loss elicits an integrated stress response[J]. Mol Cell Biol, 2018, 38(20): E00412-E00417.
- [11] Ngo JK, Pomatto LC, Davies KJ. Upregulation of the mitochondrial Lon protease allows adaptation to acute oxidative stress but dysregulation is associated with chronic stress, disease, and aging[J]. Redox Biol, 2013, 1: 258-264.
- [12] Gibellini L, De Biasi S, Nasi M, et al. Mitochondrial proteases as emerging

- pharmacological targets[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(18): 2679-2688.
- [13] Bahat A, Perlberg S, Melamed-Book N, et al. Transcriptional activation of *LON* gene by a new form of mitochondrial stress: a role for the nuclear respiratory factor 2 in StAR overload response (SOR)[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 408: 62-72.
- [14] Fukuda R, Zhang HF, Kim JW, et al. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells[J]. *Cell*, 2007, 129(1): 111-122.
- [15] Zhu YF, Wang M, Lin H, et al. Epidermal growth factor up-regulates the transcription of mouse Lon homology ATP-dependent protease through extracellular signal-regulated protein kinase- and phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathways[J]. *Exp Cell Res*, 2002, 280(1): 97-106.
- [16] Gibellini L, Pinti M, Beretti F, et al. Sirtuin 3 interacts with Lon protease and regulates its acetylation status[J]. *Mitochondrion*, 2014, 18: 76-81.
- [17] Peter B, Waddington CL, Oláhová M, et al. Defective mitochondrial protease LonP1 can cause classical mitochondrial disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(10): 1743-1753.
- [18] Quirós PM, Español Y, Acín-Pérez R, et al. ATP-dependent Lon protease controls tumor bioenergetics by reprogramming mitochondrial activity[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(2): 542-556.
- [19] Hoshino A, Okawa Y, Ariyoshi M, et al. Oxidative post-translational modifications develop LONP1 dysfunction in pressure overload heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(3): 500-509.
- [20] Pomatto LCD, Sun PY, Davies KJA. To adapt or not to adapt: consequences of declining adaptive homeostasis and proteostasis with age[J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 177: 80-87.
- [21] Luce K, Osiewacz HD. Increasing organismal healthspan by enhancing mitochondrial protein quality control[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(7): 852-858.
- [22] Wang P, Deng JW, Dong J, et al. TDP-43 induces mitochondrial damage and activates the mitochondrial unfolded protein response[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(5): E1007947.
- [23] Fedoce ADG, Ferreira F, Bota RG, et al. The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence?[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(7): 737-750.
- [24] Kuo CY, Chiu YC, Lee AY, et al. Mitochondrial Lon protease controls ROS-dependent apoptosis in cardiomyocyte under hypoxia[J]. *Mitochondrion*, 2015, 23: 7-16.
- [25] Hori O, Ichinoda F, Tamatani T, et al. Transmission of cell stress from endoplasmic reticulum to mitochondria: enhanced expression of Lon protease[J]. *J Cell Biol*, 2002, 157(7): 1151-1160.
- [26] Nie XB, Li M, Lu B, et al. Down-regulating overexpressed human Lon in cervical cancer suppresses cell proliferation and bioenergetics[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): E81084.
- [27] Gibellini L, Pinti M, Boraldi F, et al. Silencing of mitochondrial Lon protease deeply impairs mitochondrial proteome and function in colon cancer cells[J]. *FASEB J*, 2014, 28(12): 5122-5135.
- [28] Manasanch EE, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 417-433.
- [29] Bayot A, Basse N, Lee I, et al. Towards the control of intracellular protein turnover: mitochondrial Lon protease inhibitors *versus* proteasome inhibitors[J]. *Biochimie*, 2008, 90(2): 260-269.
- [30] Wang HM, Cheng KC, Lin CJ, et al. Obtusilactone A and (-)-sesamin induce apoptosis in human lung cancer cells by inhibiting mitochondrial Lon protease and activating DNA damage checkpoints[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12): 2612-2620.

[收稿日期] 2019-08-13

[本文编辑] 邢宇洋

学术快讯

上海交通大学医学院附属瑞金医院发布羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的多中心临床研究结果

2020年5月14日, 基于由上海交通大学医学院附属瑞金医院牵头, 全国16家定点收治新型冠状病毒肺炎患者的研究分中心参与的全国多中心、平行、随机对照临床研究——“羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎”而撰写的论文被 *British Medical Journal* 杂志正式接收。研究结果提示, 与标准治疗相比, 联合羟氯喹的治疗不能带来病毒转阴的额外获益, 且存在一定的以消化道症状为主的不良事件的发生概率, 即试验结果不支持对轻中度新型冠状病毒感染的患者联合使用羟氯喹进行治疗。

附属瑞金医院瞿介明教授、宁光院士、时国朝教授、谢青教授为论文的通信作者; 附属瑞金医院汤葳、曹竹君, 研究分中心安徽省阜阳市第二人民医院韩明锋, 湖北省随州市中心医院王正艳为论文的第一作者; 其他所有参加本研究的分中心主要研究者均为共同作者。